

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infeciosas

Regime de pulsos de vancomicina na terapêutica da recorrência da infeção por *Clostridioides Difficile* no CHLN entre 2017 e 2018

Bruno Tiago Alves Carvalho

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infeciosas

Regime de pulsos de vancomicina na terapêutica da recorrência da infeção por *Clostridioides Difficile* no CHLN entre 2017 e 2018

Bruno Tiago Alves Carvalho

Orientado por:

Dr. Sérgio Eduardo Paulo

JULHO'2019

Trabalho final do Mestrado Integrado em Medicina apresentado para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizado sob orientação científica da Dr. Sérgio Eduardo Paulo, Assistente Convidado de Infeciologia na Clínica Universitária de Doenças Infeciosas e Parasitárias, dirigida pela Prof. Doutora Emília Valadas.

Declaro que este trabalho resulta da minha própria investigação pessoal e independente e que o seu conteúdo é original, estando as fontes consultadas devidamente identificadas na bibliografia. Declaro ainda que este trabalho exprime a opinião do autor e não da FML.

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao Dr. Sérgio Paulo por ter aceitado orientar este trabalho, pelo apoio e cedência dos dados e especialmente pela paciência e compreensão que teve durante a realização deste trabalho.

Gostava de agradecer à Professora Doutora Emília Valadas pela oportunidade de poder realizar este trabalho em doenças infecciosas, área de especial interesse para mim e na qual gostaria de continuar a trabalhar no futuro.

Por fim agradeço à minha família por todo o amor e suporte neste percurso de seis anos.

Lista de Abreviaturas

bid – duas vezes ao dia

CD – *Clostridioides difficile*

CHULN – Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

GDH – Teste de glutamato desidrogenase

ICD – Infecção por *Clostridioides difficile*

IDSA/SHEA– *Infection Diseases Society of America/Society for Healthcare Epidemiology of America*

NAAT – Teste de amplificação de ácidos nucleicos

PO – *Per os*

PR – *Per rectum*

qid – quatro vezes ao dia

qd – uma vez ao dia

TcdA – Toxina A do *Clostridioides difficile*

TcdB – Toxina B do *Clostridioides difficile*

TCD – Pesquisa de toxina de *Clostridioides difficile*

tid – três vezes ao dia

Índice

Agradecimentos	v
Lista de abreviaturas	vi
Resumo	3
Abstract	4
Introdução	5
Fisiopatologia	6
Epidemiologia	7
Fatores de risco	9
Diagnóstico	10
Gravidade	12
Prevenção	12
Recorrência	13
Tratamento	13
Material e métodos	17
Resultados	19
Discussão e conclusões	25
Bibliografia	28

Índice de ilustrações

Tabelas

Tabela 1 – Distribuição dos antimicrobianos por frequência de associação com o desenvolvimento de infecção por <i>Clostridioides difficile</i>	9
Tabela 2 – Critérios de gravidade para infecção por <i>Clostridioides difficile</i>	12
Tabela 3 - Recomendações das orientações de IDSA/SHEA para o tratamento de infecção por <i>Clostridioides difficile</i>	14
Tabela 4 – Distribuição dos resultados dos testes diagnósticos para infecção por <i>Clostridioides difficile</i> , número de internamentos e taxa de incidência de ICD, no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, nos anos de 2017 e 2018.	19
Tabela 5 – Caracterização por género, idade, metodologia de diagnóstico, gravidade, recorrência prévia, terapêutica utilizada nos episódios prévios de infecção por <i>Clostridioides difficile</i> e regime de pulsos, nos doentes que realizaram regime de pulsos de vancomicina, no CHULN, entre 2017 e 2018.....	20
Tabela 6 – Caracterização dos fatores de risco, segundo comorbidades prévias, supressão gástrica, número de internamentos hospitalares nos seis meses precedentes, utilização de antimicrobianos nos três meses prévios e uso de antibioterapia concomitante ou posterior á terapêutica, nos doentes que realizaram regime de pulsos de vancomicina, no CHULN, entre 2017 e 2018..	22
Tabela 7 – Caracterização da recorrência, segundo a sua ocorrência após o fim da terapêutica, número de episódios prévios de infecção por <i>Clostridioides difficile</i> , regime utilizado e a mortalidade, na amostra que realizou regime de pulsos de vancomicina para o tratamento da ICD, no CHULN, entre 2017 e 2018.....	23

Figuras

Figura 1 – Efeitos celulares das toxinas de <i>Clostridioides difficile</i>	7
Figura 2 – Algoritmo para diagnóstico de infecção por <i>Clostridioides difficile</i>	11

Resumo

A prevalência de infecção por *Clostridioides difficile* tem aumentado desde o início do século XXI, tornando-se um problema de saúde pública e representando a principal causa de diarreia associada aos cuidados de saúde. Uma taxa significativa dos casos apresenta recorrência a curto prazo, com necessidade de uso de terapêuticas com menor suporte em dados científicos. O uso de regimes alternativos de vancomicina tem o objetivo de realizar uma pressão sobre os esporos de *C. difficile* enquanto existe recuperação da flora microbiota, no entanto são poucos os estudos que abordam este novo regime terapêutico.

Métodos: Análise retrospectiva e transversal com colheita de todos os casos de utilização de pulsos de vancomicina entre 2017 e 2018.

Resultados: Durante o período de janeiro de 2017 a dezembro de 2018 foram identificados 252 testes de diagnóstico compatíveis com infecção por *Clostridioides difficile* no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, que mostraram taxas de incidência de 18,2 casos por cada 10.000 internamentos, com uma taxa de recorrência de 8,6%. Foram encontrados 14 casos de uso de regime de pulsos de vancomicina, sendo analisados 13 destes. A população apresentava vários fatores de risco, como idade avançada, antibioterapia anterior ao episódio de infecção por *C. difficile*, comorbidades múltiplas, uso de inibidores da bomba de prótons e internamentos prévios. Verificou-se uma taxa de recorrência de 23%, que correspondeu a uma primeira recorrência e duas terceiras recorrências. A taxa de mortalidade associada à infecção por *C. difficile* foi de 8%.

Conclusões: Verificaram-se taxas de incidência e recorrência inferiores à encontrada noutro estudo realizado entre 2009 e 2015 no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. A taxa de recorrência encontrada com regime de pulsos de vancomicina é inferior à da terapêutica standard com vancomicina, mas possui limitações técnicas. São necessários mais estudos para avaliar a eficácia de pulsos de vancomicina na terapêutica da recorrência de *C. difficile*.

Palavras-chave: Infecção por *Clostridioides difficile*, recorrência, pulsos de vancomicina.

Abstract

The infection by *Clostridioides difficile* has been showing an increase in prevalence since the beginning of the century, becoming a major public health problem and the leading cause of healthcare associated diarrhea. A significant rate of the cases develops a short-term recurrence, requiring the use of therapies that present less scientific evidence. The use of alternative therapies using vancomycin has the objective of exerting a negative pressure on the *C. difficile* spores while there is a recovery of the microbiota flora, however there are few studies addressing this new therapeutic regime.

Methods: Retrospective and transversal analysis of all cases of vancomycin pulses between 2017 and 2018.

Results: From January 2017 to December 2018, 252 diagnostic tests compatible with *Clostridioides difficile* infection were identified at Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, which showed average incidence rates of 18.2 cases per 10,000 admissions, and a rate of recurrence rate of 8.6%. We found 14 cases of vancomycin pulse regimen, 13 of which were analyzed. The population had several risk factors for recurrence, such as advanced age, antibiotic therapy prior to the episode of *C. difficile* infection, multiple comorbidities, use of proton pump inhibitors and previous hospitalizations. It was identified a recurrence rate of 23%, which corresponded to a first recurrence and two third recurrences. The mortality rate associated with *C. difficile* infection was 8%.

Conclusions: It was identified a lower incidence and recurrence rate than that found in another study conducted between 2009 and 2015 in the Hospital and University Center of Coimbra. The rate of recurrence found with vancomycin pulse rate is lower than that of standard vancomycin therapy, but it has technical limitations. Further studies are needed to evaluate the efficacy of vancomycin pulses in therapy of *C. difficile* recurrence.

Keywords: *Clostridioides difficile* infection, recurrence, pulsed vancomycin.

Introdução

Inicialmente descoberto em 1935 por Hall e O'Toole, na flora intestinal do recém-nascido, sofreu várias alterações do seu nome (*Bacillus difficile* e *Clostridium difficile*) desde o seu isolamento. Por não possuir as 3 mutações *indels* características do género *Clostridium* no seu genoma, foi renomeado recentemente, em 2017, como *Clostridioides difficile* (CD).^[1,7]

Clostridioides difficile é um bacilo gram-positivo, estritamente anaeróbio, produtor de esporos e toxinas, e com transmissão entre humanos por via fecal-oral.^[1]

Sendo um microrganismo não invasivo, a toxicidade é mediada pelas exotoxinas que produz, a exotoxina A (TcdA) e a exotoxina B (TcdB), com achados recentes a mostrar que a última poderá ter um papel preponderante na fisiopatologia da infeção por *Clostridioides difficile* (ICD).^[1,2,8]

Esta bactéria tem no seu ciclo de vida duas formas distintas, em forma de esporo, capaz de sobreviver fora do organismo e em ambientes adversos durante longos períodos de tempo, apresentando uma grande resistência a altas temperaturas, a meios ácidos e a desinfetantes, o que torna a sua eliminação um grande desafio e um problema de saúde pública, e a forma vegetativa, resultante da germinação dos esporos, e a responsável pelo desenvolvimento de ICD, mas, pela sua elevada sensibilidade a ambientes aeróbios possui um tempo de sobrevivência curto quando exposta ao ar ambiente. Os esporos apresentam também uma grande capacidade de resistência a antimicrobianos, o que permite que, após o tratamento de um episódio de ICD, o doente se torne num reservatório com potencial de contaminação para o próprio (recorrência) ou para outros indivíduos.^[1,2,15]

CD é uma bactéria ubiqüitária podendo ser encontrada no solo e no trato gastrointestinal de animais e humanos. A transmissão via fecal-oral está associada à contaminação de superfícies e material médico, e à transmissão de forma indireta por profissionais de saúde de outros pacientes infetados ou colonizados. A ICD adquirida na comunidade relaciona-se a contaminação de fonte de água ou alimentos, de origem animal ou vegetal.^[1,15]

Fisiopatologia

A ICD pode ser dividida em quatro fases, a supressão da flora microbiota (1), a exposição a CD (2), a resposta imune humoral (3) e a janela de vulnerabilidade (4). A primeira fase (1) decorre da disrupção da flora comensal intestinal que atua como barreira externa, prevenindo a infecção por outros microrganismos, devido ao uso de antibioterapia, principalmente com ação sobre bactérias gram-negativo e anaeróbias, potenciando a suscetibilidade a *C. difficile*. A segunda fase (2) com a exposição à bactéria, que pode ocorrer por esporos ingeridos após ou previamente à terapêutica antibiótica, não é suficiente para o desenvolvimento de infecção, com a resposta imune (3) a possuir um papel preponderante na evolução do doente. A capacidade de produção de anticorpos anti-toxina, principalmente anti-TcdB, relaciona-se com a evolução para doente assintomático, sendo que valores menores de anticorpos Anti-TcdB estão relacionados com o aparecimento de sintomatologia e a um risco superior de recorrência. Mesmo após um tratamento eficaz para ICD, subsiste um período temporal (4) durante o qual a flora microbiota residente não realizou a sua recuperação completa e voltou a recuperar o seu efeito protetor, período durante o qual é possível, pela germinação de esporo de CD, que possam ainda permanecer no trato gastrointestinal, uma recorrência a curto prazo. [1,3,8,10,16]

As toxinas TcdA e TcdB que realizam a glicosilação de *Rho GTPases*, com efeito citotóxico, promovem a ativação de caspases, a produção de espécies reativas de oxigénio, e a perda de *tight-junctions* entre enterócitos. Estas toxinas promovem também a libertação de citocinas pro-inflamatória pelas células epiteliais, e células do sistema imune, como macrófagos, células dendríticas e mastócitos, que estimulam o desenvolvimento de uma reação inflamatória local e recrutamento de neutrófilos. Os últimos associados à disrupção da barreira epitelial contribuindo para a formação de pseudomembranas característica da ICD. [1-3,8]

Foi possível identificar uma terceira exotoxina, binária (CDT), presente em algumas estirpes, sobretudo as mais virulentas, como a estirpe ribotipo 027, que mostrou estar associada a maiores taxas de gravidade, mortalidade e recorrência. Apresenta sinergismo com as TcdA e TcdB e potencia a libertação de citocinas pró-inflamatórias, mas, no entanto, o seu papel na fisiopatologia da ICD ainda não se encontra bem definido, e são necessários mais estudos para a sua compreensão. [3,8]

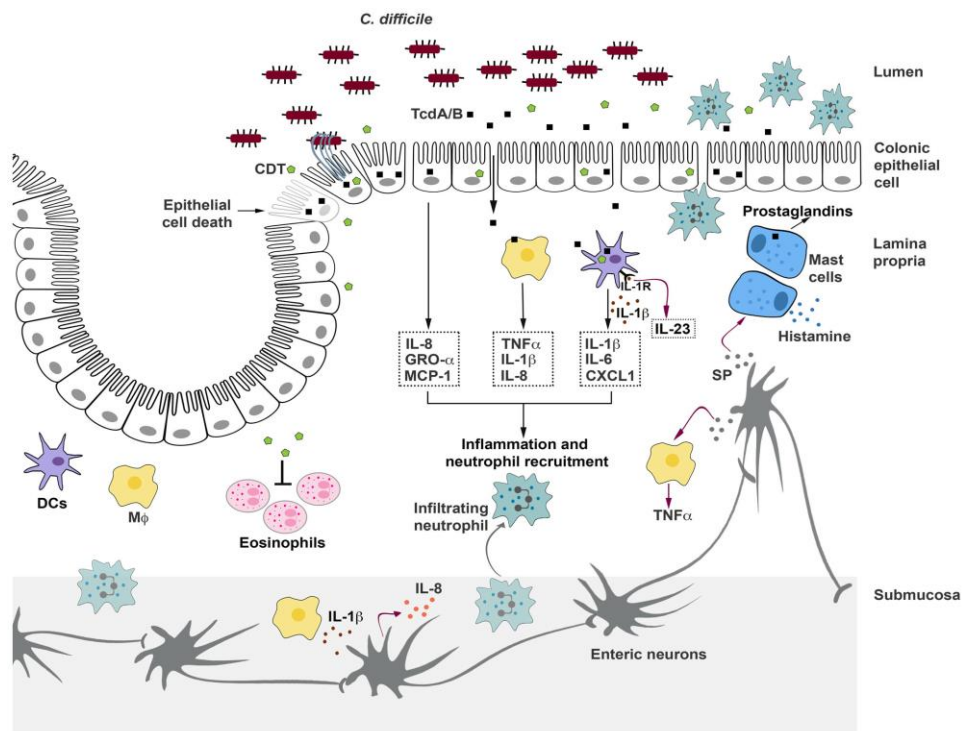


Figura 1 – Efeitos celulares das toxinas de *Clostridium difficile*. As toxinas atuam sobre as células do epitélio do colon (enterócitos) e células do sistema imune induzindo inflamação e dano tecidual. As toxinas A e B (TcdA e TcdB) provocam disrupção das *tight-junctions* e induzem a morte das células epiteliais, com dano direto para o epitélio do colon. As toxinas estimulam também as células epiteliais para libertarem mediadores inflamatórios que levam ao recrutamento de neutrófilos para a mucosa. As toxinas são capazes de atravessar a lamina própria, após a disrupção da barreira constituída pelo enterócitos, e estimular diretamente macrófagos ($M\Phi$), células dendríticas (DCs) e mastócitos a libertarem mediadores inflamatórios que potenciam o recrutamento de neutrófilos e inflamação local. Ocorre também a ativação do sistema nervoso autónomo, com produção e libertação de substância P (SP), que induz a desgranulação dos mastócitos e libertação de citocinas inflamatórias pelos macrófagos da lamina própria. Uma terceira toxina, toxina binária (CDT) pode ser expressa em algumas estirpes de *C. difficile*, sendo responsável por efeitos citotóxicos que culminam na disrupção de *tight-junctions* e supressão da resposta eosinofílica. Possui também uma ação sinérgica com as TcdA e TcdB, com aumento da produção de citocinas pro-inflamatórias e induz a formação de protusões celulares que aumentam a aderência de *C. difficile*. Adaptado de Chandrasekaran, *et al.* 2017. ^[3]

Epidemiologia

Desde o início do século XXI que a infeção por *Clostridioides difficile* apresentou um aumento significativo da incidência, gravidade e recorrência a nível global, tornando-se num problema de saúde pública maior, decorrente do aparecimento e disseminação de estirpes mais virulentas, como são os casos das estirpes ribotipo 027 e ribotipo 078. ^[1,2,4,15,27]

A ICD trata-se da principal causa de diarreia em meio hospitalar, sendo responsável por aumento da morbidade e do tempo médio de internamento (3,6 a 7 dias), com taxas de mortalidade global de 6,0%, verificando-se uma relação direta com o aumento da idade, chegando aos 13,5% em indivíduos com mais de 80 anos. [1,2,4,5,15,19]

Apesar de frequentemente associada a infecções nosocomiais, o paradigma tem sofrido algumas alterações, sobretudo porque o número de infecções adquiridas na comunidade tem vindo a aumentar progressivamente ao longo dos últimos anos, podendo chegar mesmo a um terço de todos os casos.^[2]

A ICD adquiridas na comunidade ocorre numa população mais jovem e com menos fatores de risco, o que pode explicar as menores taxas de morbimortalidade a que está associada, apresentando, no entanto, semelhantes taxas de recorrência semelhantes e semelhante necessidade de hospitalização (em cerca de 40% dos casos).^[1,2]

Este bacilo pode fazer parte da flora intestinal, não causando quaisquer sintomas (colonização). A colonização nos lactentes é comum, com valores encontrados na literatura a variar entre 4-78%, com estudos mais recentes a mostrar taxas de 25-30% para recém-nascidos, 10-25% para lactentes entre 1-12 meses e 5-10% para >12 meses. [1]

Contudo a prevalência de ICD nestes grupos etários é bastante diminuída, pelo que se presume a existência de um mecanismo protetor ainda não identificado, com alguns autores a sugerir a ausência ou diminuição de recetores de ligação às toxinas na superfície dos enterocitos ou pela ação protetora do leite materno. Esta taxa de colonização vai diminuindo da idade sendo nos adultos de 2-4%, principalmente por estirpes não produtoras de toxinas e pela pressão seletiva realizada pela flora comensal. [1,2,6]

A taxa de colonização nos adultos é superior em indivíduos que se encontrem em contacto com locais de maior prevalência de *C. difficile*, como por exemplo hospitais e lares, com valores relatados entre 8-20%.^[31,32]

Fatores de risco

Vários estudos identificaram fatores de risco associados ao desenvolvimento de ICD, nomeadamente: (1) o uso de antibioterapia nos três meses prévios ao episódio de ICD, sobretudo com algumas classes de antibióticos (quadro 1), embora qualquer antibiótico poder aumentar o risco de desenvolver ICD; (2) presença de comorbidade graves, incluindo imunossupressão, adquirida ou iatrogénica; (3) idade superior a 65 anos; (4) realização de procedimentos invasivos, como cirurgia abdominal, uso de sonda naso-gástrica, alimentação parentérica e ventilação mecânica; (5) utilização de inibidores de bomba de protões, antiácidos ou fármacos obstipantes; (6) internamento hospitalar recente, nos últimos 6 meses, e prolongado, com duração superior a 4 semanas e (7) contacto com indivíduo com ICD ativa ou em estado de portador, incluindo lactentes. [1,2,9,15,17]

Tabela 1 – Distribuição dos antimicrobianos por frequência de associação com o desenvolvimento de infeção por *Clostridioides Difficile*. A presença de antimicrobiano individual é devido a possuir uma associação entre antibiótico-ICD distinta quando comparado com outros da mesma classe. Adaptado de Leffler, *et al.* 2015 [2]

Frequência da associação	Antimicrobianos
Frequentes	Clindamicina Ampicilina Amoxicilina Cefalosporinas Fluroquinolonas
Pouco frequentes	Outras penicilinas Sulfonamidas Trimetoprim Cotrimoxazol Macrólidos
Muito pouco frequentes	Aminoglicosídeos Bacitracina Metronidazol Teicoplanina Rifampicina Cloranfenicol Tetraciclina Carbapenemos Daptomicina Tigeciclina

Diagnóstico

A apresentação de ICD pode incluir uma grande variedade de sintomatologia, desde o portador assintomático, passando por diarreia moderada e autolimitada, podendo complicar-se com megacólon tóxico ou mesmo óbito. [8]

O diagnóstico de ICD é realizado com base clínica, com o desenvolvimento de uma diarreia *de novo* com ≥ 3 dejeções diárias não moldadas durante um período superior a dois dias, e deteção de *C. difficile* produtor de toxinas por métodos laboratoriais ou por observação de pseudomembranas no colon recorrendo a métodos endoscópicos de imagem. [1,8]

O “*Gold standard*” para o diagnóstico de ICD é a cultura citotóxica, no entanto o seu uso na prática clínica é reduzido, dada a demora na obtenção de resultados por esta técnica (dois a três dias). Desse modo são utilizados outros testes, capazes de obter resultados mais rapidamente, mas que apresentam como inconveniente o facto de possuírem sensibilidade e especificidade mais baixas. [1,2]

Por este motivo a *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) e *Infection Diseases Society of America* (IDSA)/*Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) sugerem o uso de algoritmos de diagnóstico que permitem aumentar a sensibilidade e a especificidade e com isso a precisão, bem como reduzir os custos associados. A figura 1 representa um destes algoritmos de decisão diagnóstica. [11,18]

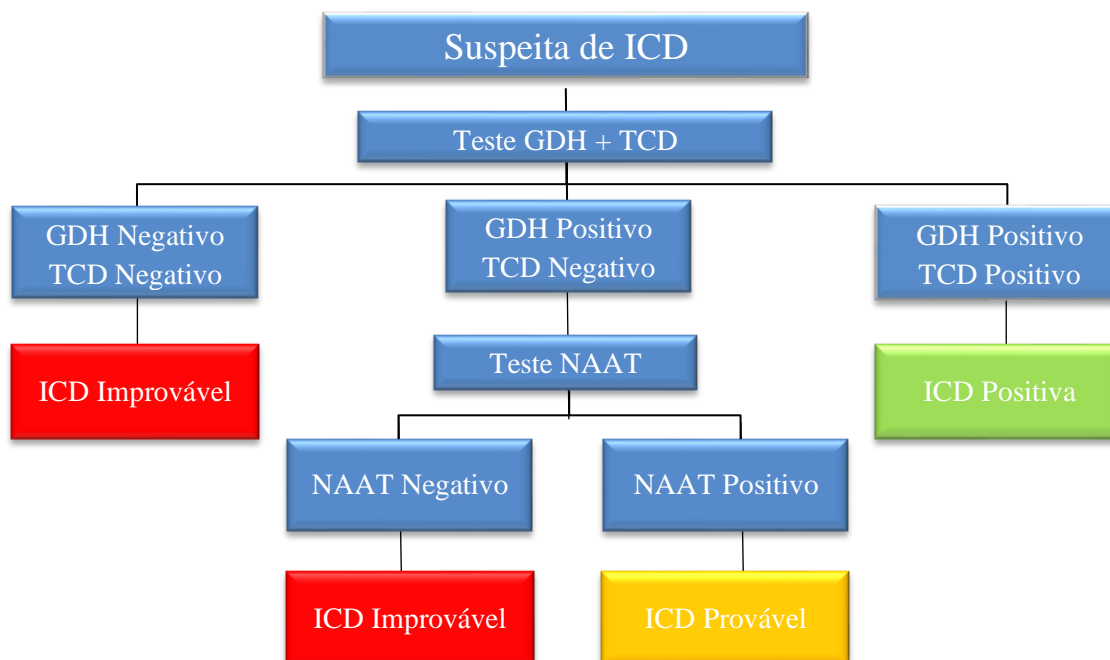


Figura 2 – Algoritmo para diagnóstico de infecção por *Clostridioides difficile*, utilizando diferentes testes de diagnóstico de forma a aumentar a sensibilidade e especificidade individual, com obtenção de resultados de forma rápida e com custos associados reduzidos. ICD – infecção por *Clostridioides difficile*, GDH – teste de glutamato desidrogenase, TCD - Pesquisa de toxina de *Clostridioides difficile*, NAAT - teste de amplificação de ácidos nucleicos. Adaptado de Crobach, *et al.* 2016. ^[11]

Estes algoritmos são habitualmente constituídos por dois níveis e utilizam inicialmente os testes de deteção - de glutamato desidrogenase (GDH), uma enzima constitutiva do *C. difficile*, juntamente com a deteção de TcdA e TcdB nas fezes recorrendo a imunoensaios. Na presença de resultados divergentes (GDH positiva e TCD negativa) é realizado um terceiro teste recorrendo a técnicas de PCR com amplificação de ácidos nucleicos (NAAT) com pesquisa do gene de TcdB, permitindo obter o diagnóstico de ICD provável ou improvável. ^[11]

Dado o alto grau de sensibilidade e baixa sensibilidade com o uso da NAAT por PCR, o seu uso deve ser completando por outros testes diagnósticos de forma a não ser dado o diagnóstico ICD a indivíduos portadores. ^[1,11]

Gravidade

A ICD pode ser classificada, segundo a sua gravidade, em três grupos, a ICD ligeira a moderada, a ICD grave e a ICD grave e complicada ou fulminante, utilizando para tal, dados clínicos e laboratoriais simples e de fácil acesso, representados na tabela 2.

Tabela 2 – Critérios de gravidade para infeção por *Clostridioides difficile*, baseados em critérios clínicos e laboratoriais, de forma a identificar precocemente situações de risco para o desenvolvimento de situações graves e/ou desenvolvimento de complicações. ICD - infeção por *Clostridioides difficile*. Adaptado de: Surawicz *et al.* 2013^[26]

Gravidade	Critérios clínicos e laboratoriais
Ligeira a moderada	Diarreia com outros sinais e sintomas, sem critérios de doença grave ou fulminante
Grave	Albumina sérica <3g/dL associado a um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none">• Leucócitos $\geq 15\ 000$ células/mm³• Rigidez abdominal
Grave e complicada/ Fulminante	Apresentação com um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none">• Admissão em Unidade de Cuidados Intensivos• Hipotensão com ou sem necessidade de utilização de vasopressores• Febre $\geq 38,5$ °C• Íleos ou distensão abdominal significativa• Alterações do estado de consciência• Leucócitos $\geq 35\ 000$ células/mm³ ou $<2\ 000$ células/mm³• Lactatos séricos $> 2,2$ mmol/L• Falência de órgão, com necessidade utilização de métodos de substituição

Prevenção

Por o principal mecanismo de transmissão entre indivíduo ser através da transmissão de esporos, e por os mesmos apresentarem uma grande capacidade de resistência a múltiplas agressões ambientais, tais como temperaturas muito baixas ou muito altas, meios ácidos e desinfetantes alcoólicos, incluindo os que normalmente são utilizados em meio hospitalar, são necessárias medidas especiais de controlo de infeção. Assim, e de forma de minimizar o risco de contágio entre doentes, é importante o isolamento de contacto dos doentes com ICD, até 48h após a resolução da diarreia ou até à alta hospitalar, com utilização cuidada do equipamento individual de proteção (uso de bata e luvas descartáveis), higienização das mãos após o contacto com o doente por lavagem com água abundante e sabão (remoção mecânica dos esporos), desinfecção das áreas comuns com outros doentes (principalmente as instalações sanitárias, se forem partilhadas), e do material médico e da zona do doente após a alta. ^[15,24]

Recorrência

Pela capacidade de resistência a antibióticos que os esporos de *C. difficile* possuem, é possível a recorrência da infecção a curto prazo, motivo pelo qual a taxa de recorrência de ICD até às 8 semanas pode ser de 20-35%. Quando a recorrência acontece após as 8 semanas, poderá tratar-se de uma reinfeção (quer por uma estirpe diferente, quer pela mesma estirpe, se a fonte for a mesma ou se contacto com esporos libertados anteriormente). ^[1,2]

A utilização de múltiplos ciclos de antibioterapia tem impacto na disrupção da flora microbiota, que provavelmente associado a níveis inferiores de anticorpos anti-toxinas, facilitam a germinação dos esporos de CD presentes no trato gastrointestinal, aumentando o risco de recorrências futuras, com indivíduos com duas recorrências prévias a apresentarem 40-60% de risco de voltar a desenvolver um novo episódio. ^[12,13]

Alguns fatores de risco foram identificados como responsáveis pelo aumento do risco de recorrência, nomeadamente (1) a idade superior a 65 anos; (2) a supressão da acidez gástrica; (3) o uso concomitante de antimicrobianos ou após terapêutica para ICD; (4) a infecção por estirpes hipervirulentas (p.e. ribotipo 027 e 078); (5) o internamento hospitalar prolongado (superior a quatro semanas); (6) episódios prévios de ICD (duas ou mais recorrências); (7) a gravidade do primeiro episódio ICD; (8) a presença de doença renal crónica; (9) comorbidades prévias graves; (10) a terapêutica antibiótica anterior com fluoroquinolonas e (11) uma resposta imune humoral diminuída contra as exotoxinas do *C. difficile*. ^[2,11-14,18]

Tratamento

Dado o aumento da incidência a nível mundial de ICD, com morbilidade e mortalidade associadas, e pelo crescimento do número de casos de recorrência que quadruplicam os custos de saúde quando comparado com o episódio inicial, foram desenvolvidos esforços para a criação de guias de orientação clínica (*guidelines*) de forma a minimizar o impacto desta infecção. ^[1,2,11,18]

Segundo as orientações mais recentes a terapêutica para ICD pode envolver várias opções terapêuticas que incluem antimicrobianos, transplante fecal e imunoterapia. [18]

A tabela 3 mostra as recomendações mais recentes da *Infection Diseases Society of America/Society for Healthcare Epidemiology of America* (IDSA/SHEA) publicadas em 2010 e atualizadas em 2017. [18]

Tabela 3 - Recomendações das orientações de IDSA/SHEA para o tratamento de infecção por *Clostridioides difficile*, com a identificação das terapêuticas que apresentam a melhor eficácia, consoante a gravidade do caso e o número de episódios prévios. IDSA/SHEA–*Infection Diseases Society of America/Society for Healthcare Epidemiology of America*, PO – per os, PR – per rectum, *qid* – quatro vezes ao dia; *tid* – três vezes ao dia; *bid* – duas vezes ao dia; *qd* – uma vez ao dia. Adaptado de: McDonald, *et al.* 2018 [18]

Apresentação Clínica	Terapêutica recomendada
Episódio inicial - gravidade ligeira a moderada	Vancomicina (125 mg PO <i>qid</i> 10-14 dias) ou Fidaxomicina (200 mg PO <i>bid</i> 10 dias) ou Metronidazol (500mg PO <i>tid</i> 10 dias – em alternativa)
Episódio inicial - gravidade grave	Vancomicina (125 mg PO <i>qid</i> 10 dias) ou Fidaxomicina (200 mg PO <i>bid</i> 10 dias)
Episódio inicial - gravidade grave e complicado	Vancomicina (500 mg PO <i>qid</i>) Se íleos: - Vancomicina (500mg/100ml PR <i>qid</i>) + metronidazol (500mg IV <i>tid</i>) Se cirurgia necessária: - Colectomia subtotal
Primeira recorrência	Vancomicina (125 mg PO <i>qid</i>, 10 dias – no caso de metronidazol ter sido utilizado no episódio inicial) ou Fidaxomicina (200 mg PO <i>qid</i> 10 dias – no caso de vancomicina tiver sido utilizada no episódio inicial) ou Regime tapered e pulsed de vancomicina (125 mg PO <i>qid</i>, 10-14 dias, seguido de 1 semana <i>bid</i>, uma semana <i>qd</i> e, posteriormente a cada 2-3 dias durante 2 a 8 semanas)
Múltiplas recorrências (≥2)	Regime tapered e pulsed de vancomicina ou Vancomicina (125 mg PO <i>qid</i> 10 dias) seguido Rifaximina (400 mg PO <i>tid</i> 20 dias) ou Fidaxomicina (200 mg PO <i>bid</i> 10 dias) ou Transplante fecal (≥ 3 episódios recorrentes)

Relativamente ao primeiro episódio de ICD, a terapêutica deverá ser orientada pela gravidade da doença (tabela 2), devendo ser privilegiada a via oral. No caso de se tratar de um episódio de gravidade ligeira a moderada, poderão ser utilizados a vancomicina ou a fidaxomicina, sugerindo a utilização de metronidazol em situações de acesso restrito aos fármacos anteriores, dado estudos mais recentes terem mostrado que o metronidazol está associado a menores taxas de cura. Outros estudos mostraram uma taxa de cura no primeiro episódio semelhante entre a vancomicina e a fidaxomicina, com a última a apresentar menores taxas de recorrência (redução de 40% quando comparado com vancomicina).^[18]

Nos casos de primeiro episódio grave de ICD, deverão ser utilizados apenas a fidaxomicina ou a vancomicina, e caso venha a desenvolver complicações é sugerido o uso de vancomicina com dosagens superiores (até 500 mg em cada toma), podendo ser necessário recorrer à via rectal, com aplicação de enemas de vancomicina, quando estiver presente íleos, e em associação com metronidazol intravenoso. Na presença de megacólon, perfuração cólica, abdómen agudo ou em choque séptico com falência de órgão, é sugerida a realização de colectomia subtotal, com outra técnica (ileostomia terminal em ansa com administração vancomicina anterógrada).^[18]

Já nos casos de recorrência é sugerido o uso de vancomicina, caso tenha sido utilizado metronidazol no tratamento do episódio inicial, ou a utilização de fidaxomicina caso tenha sido realizado o regime *standard* de vancomicina no episódio inicial, sendo sugerido uma terceira opção, o uso do regime de pulsos (“*tapered e pulsed*”) de vancomicina, utilizando uma diminuição progressiva da dosagem com o objetivo de recuperação da flora microbiótica enquanto se mantém a pressão seletiva sobre os esporos de CD que se encontrem no trato gastrointestinal, apresentando resultados superiores quando comparado com o regime *standard* de vancomicina.^[18]

No caso de recorrências múltiplas são mantidas as sugestões de fidaxomicina e o regime *tapered e pulsed* de vancomicina, acrescentando nas opções terapêuticas o uso de rifaximina após o regime *standard* de vancomicina, com um estudo a mostrar redução dos episódios na recorrência quando comparado com o placebo, e a utilização de transplante fecal, devendo constituir uma opção terapêutica após a terceira recorrência.^[18]

Nos casos dos doentes que necessitem de terapia antimicrobiana durante ou após a terapêutica para ICD, por apresentarem um risco superior para o desenvolvimento de recorrência, devem prolongar a terapêutica até 10 dias, sendo sugerido que este seja realizado com dosagens inferiores (vancomicina 125mg *qd* ou fidaxomicina 200mg *qd*).
[18]

O uso de probióticos relaciona-se com a promoção da recuperação da flora microbiota, de forma a prevenir o crescimento de outros microrganismos, como é o caso de *C. difficile*, no entanto a evidencia que suporta a sua utilização é escassa, não demonstrando eficácia significativa em ensaios clínicos controlados.^[18]

Dada a associação entre valores séricos baixos de anticorpos antitoxina, especialmente anti-TcdB, e a recorrência por ICD, foram desenvolvidos fármacos que pudessem colmatar esta falha. Recentemente aprovado pela FDA, o bezlotoxumab, anticorpo monoclonal anti-TcdB encontra-se aprovado como terapêutica adjuvante para o tratamento de ICD, mostrando resultados positivos na prevenção de nova recorrência, em ensaios de fase 3, com mais estudos a serem necessários para avaliarem a sua eficácia e a comparação com as restantes terapêuticas para ICD.^[10,20,22]

O uso de regimes alternativos de vancomicina, como é o caso dos pulsos de vancomicina, apresenta-se como uma alternativa face a terapêuticas com fidaxomicina e bezlotoxumab. No entanto a sua utilização baseia-se principalmente em princípios teóricos e experiência previa, possuindo uma reduzida evidência científica que suporte o seu uso.^[12,18]

Objetivos

Avaliar a taxa de recorrência de doentes com infeção por *Clostridioides difficile* (ICD) internados no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHULN), durante o período de janeiro de 2017 a dezembro de 2018, que realizaram regime de pulsos de vancomicina, e caracterizar esta amostra recorrendo a características demográficas, clínicas e laboratoriais, de forma a tentar identificar o motivo pelo qual foi realizada a terapêutica, a prevalência dos fatores de risco e a resposta ao tratamento.

Material e métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo e transversal no período entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018, com a identificação de todos os casos de utilização de vancomicina em regime de pulsos como terapêutica para a infeção por *Clostridioides difficile* em doentes que se encontraram internados, em algum momento da evolução da sua ICD, no CHULN.

Foram identificados inicialmente todos os doentes que realizaram vancomicina em pulsos. Desta amostra foram incluídos os episódios que realizaram vancomicina em regime de pulsos para o primeiro episódio de ICD, ou qualquer recorrência, e com resultado positivo ou provável no teste diagnóstico laboratorial para ICD. Foram excluídas todas as situações com ausência de dados clínicos que não permitissem avaliar a evolução e eficácia da terapêutica. Os dados clínicos e laboratoriais foram posteriormente anonimizados e entregues ao autor pelo orientador.

Seguindo o algoritmo utilizado pelo Laboratório de Microbiologia do Serviço de Patologia Clínica do CHULN, foram considerados positivos os testes laboratoriais para diagnóstico de ICD com deteção positiva da GDH e das TcdA e TcdB, e considerados prováveis os testes discordantes na pesquisa de toxinas e GDH, com positividade na pesquisa por PCR do gene codificador da TcdB.

Foram considerados dois regimes diferentes de pulsos de vancomicina, o primeiro (regime *pulsed*) composto por um período de terapêutica standard entre 10-14 dias com vancomicina seguido de 10 tomas intervaladas de 125mg de vancomicina cada 3 dias e o segundo (regime *tapered e pulsed*) com o mesmo período standard de 10-14 dias de vancomicina com progressiva redução na dose nas duas semanas seguintes (500mg > 250mg > 125mg), e posteriores tomas intervaladas a cada 2-3 dias.

Os dados fornecidos foram organizados consoante (1) a idade, (2) o sexo, (3) o número episódios prévios de ICD, (4) a terapêutica realizada em cada episódio de ICD, (5) a gravidade à apresentação e (6) a evolução clínica. Foram ainda considerados (7) o uso concomitante de antimicrobianos, e após a terapêutica com pulsos de vancomicina, (8) as comorbidades prévias, (9) os internamentos prévios e a sua duração, (10) a antibioterapia realizada nos 3 meses prévios e (11) a utilização de inibidores da bomba de protões ou antiácidos.

A análise estatística foi efetuada com recurso ao programa Microsoft Excel® 2017 (Microsoft ©).

Resultados

De forma a tentar caracterizar a população de doentes internados no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte na qual estão incluídos os casos de realização de regime de pulsos de vancomicina, foram recolhidos dados sobre os resultados dos testes diagnósticos para infeção por *Clostridioides difficile* e o número de internamentos no CHULN, durante o período de janeiro de 2017 a dezembro de 2018, que se encontram expostos na tabela 4.

Tabela 4 – Distribuição dos resultados dos testes diagnósticos para infeção por *Clostridioides difficile*, número de internamentos e taxa de incidência de ICD, no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, nos anos de 2017 e 2018. ICD - infeção por *Clostridioides difficile*, CHULN - Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte.

Variável	Ano 2017	Ano 2018	Total
Resultado dos testes diagnósticos para ICD, N (%)			
Improvável	1031 (87,7%)	970 (90,1%)	2001 (88,8%)
Provável	56 (4,8%)	52 (4,8%)	108 (4,8%)
Positivo	89 (7,5%)	55 (5,1%)	144 (6,4%)
Número de Internamentos no CHULN, N	40 115	39 560	79 675
Taxa de incidência de ICD, Média/10.000 internamentos			
ICD Positiva	22,2/10 000	15,2/10 000	18,2/10 000
ICD Positiva + Provável	31,1/10 000	27,0/10 000	31,6/10 000

Relativamente aos resultados dos testes diagnósticos, os resultados prováveis ou positivos correspondem apenas 11,2%, quando avaliados ambos os anos, e 6,4% quando considerados apenas os resultados positivos.

Com base nos dados obtidos é possível estimar, com o viés associado a análises realizadas em dados retrospectivos e não abrangentes, a taxa de incidência de ICD média, na população de doentes com ICD adquirida na comunidade e nosocomial, que foi de $18,2 \pm 3,5/10\ 000$ internamentos considerando apenas os casos de ICD positiva e de $31,6 \pm 6,4/10\ 000$ caso sejam considerados todos os casos prováveis e positivos.

Em relação à incidência anual, como é possível verificar na tabela 4, esta foi de 22,2/10000 internamentos em 2017 e de 15,2/10000 internamentos em 2018, para os casos de ICD positivo e possíveis de 36,1/10000 internamentos em 2017 e de 27,0/10000 internamentos em 2018.

Relativamente aos dados provenientes da utilização de regimes de pulsos de vancomicina, no período do estudo, foram identificados 14 casos. Foi excluído um dos casos visto que os dados eram insuficientes para avaliar a evolução clínica com a terapêutica e, dos restantes 13 casos, dois destes são referentes ao mesmo indivíduo, que realizou em tempos distintos, dois ciclos de pulsos de vancomicina. Os dados obtidos são apresentados na tabela 5.

Tabela 5 – Caracterização por género, idade, metodologia de diagnóstico, gravidade, recorrência prévia, terapêutica utilizada nos episódios prévios de infeção por *Clostridioides difficile* e regime de pulsos, nos doentes que realizaram regime de pulsos de vancomicina, no CHULN, entre 2017 e 2018.

Variável	Resultado
Género, N (%)	
Masculino	6 (50,0%)
Idade	
Mediana (min-máx)	83 (41-92)
Por faixa etária, N (%)	
1-45 anos	1 (8,3%)
45-65 anos	0 (0,0%)
65-85 anos	6 (50,0%)
>85 anos	5 (41,7%)
Método de diagnóstico, N (%)	
Laboratorial	
ICD Positivo	11 (84,6%)
ICD Provável	1 (7,6%)
Não laboratorial	
Colonoscopia	1 (7,6%)
Gravidade, N (%)	
Ligeira a moderada	11 (84,6%)
Grave	1 (7,6%)
Grave e complicada	1 (7,6%)
Recorrência, N (%)	
Primeiro episódio	4 (30,8%)
Primeira recorrência	4 (30,8%)
Segunda recorrência	2 (15,4%)
Terceira recorrência	2 (15,4%)
Quarta recorrência	1 (7,6%)
Terapêutica em episódios prévios, N (%)	
Vancomicina	9 (100,0%)
Metronidazol	9 (100,0%)
Fidaxomicina	2 (22,2%)
Regime, N (%)	
<i>Tapered e pulsed</i>	7 (53,8%)
<i>Pulsed</i>	6 (46,2%)

A amostra é composta por seis indivíduos do género feminino e seis do género masculino, com idades compreendidas entre os 41 e os 92 anos (mediana de 83 anos).

Em 11 casos (84,6%) o teste laboratorial de diagnóstico de ICD foi positivo, sendo que, nos restantes casos, um foi provável, embora com quadro clínico compatível com ICD, e suficiente suspeição clínica para ter sido feito um curso de terapêutica, e o outro não tendo resultado, porque o teste não foi realizado, mas o diagnóstico foi feito com recurso a métodos endoscópicos, com identificação de pseudomembranas no colon.

Relativamente à avaliação da gravidade dos episódios de ICD, na amostra em análise, 11 casos (84,6%) apresentaram gravidade ligeira a moderada, pelos critérios apresentados na tabela 2, com os restantes dois casos (15,4%) a terem apresentação grave e grave complicada, respetivamente.

Em relação á recorrência da ICD, verificou-se que em 30,8% (quatro casos) o regime de pulsos de vancomicina foi realizado no primeiro episódio de ICD. Relativamente aos restantes casos, verifica-se que 30,8% (quatro casos) correspondem a primeiras recorrências, 15,4% (dois casos) correspondem a segundas recorrências, com igual valor para as terceiras, e 7,7% (um caso) corresponde a uma quarta recorrência, que corresponde a uma média de $1,4 \pm 1,3$ episódios (mínimo zero e máximo quatro),. Verifica-se também que em dois episódios já tinha sido utilizada previamente a fidaxomicina, com posterior recorrência de ICD, e que todos os casos de recorrência (incluindo os anteriores) efetuaram pelo menos um tratamento prévio com metronidazol e vancomicina num período superior a 10 dias.

Verificou-se ainda que o regime *tapered* e *pulsed* correspondia a 53,8% (sete casos), e o regime *pulsed* a 46,2% (seis casos) dos 13 casos identificados.

De forma a melhor caracterizar uma amostra que apresenta uma grande taxa de recorrência foram procurados fatores de risco para o desenvolvimento da mesma, que se encontram discriminados na tabela 6.

Tabela 6 – Caracterização dos fatores de risco, segundo comorbidades prévias, supressão gástrica, número de internamentos hospitalares nos seis meses precedentes, utilização de antimicrobianos nos três meses prévios e uso de antibioterapia concomitante ou posterior á terapêutica, nos doentes que realizaram regime de pulsos de vancomicina, no CHULN, entre 2017 e 2018. DP – desvio padrão.

Variável	Resultado
Comorbidades prévias	
Doença renal crónica, N (%)	6 (46,2%)
Número de comorbidades, N (%)	
0	0 (0,0%)
1	0 (0,0%)
2	3 (25,0%)
3	0 (0,0%)
4	4 (30,8%)
5	4 (30,8%)
6	1 (7,6%)
Supressão gástrica, N (%)	8 (61,5%)
Internamentos nos seis meses precedentes, N (%)	11 (84,6%)
Internamentos superiores a quatro semanas, N (%)	6(46,2%)
Utilização de antibioterapia nos três meses prévios	
Número de antimicrobianos nos três meses prévios, Média (\pm DP)	3,8 \pm 2,0
Qualquer antimicrobiano, N (%)	12 (92,3%)
Prevalência por antimicrobiano, N (%)	
Cefalosporinas	8 (23,5%)
Carbapenemos	7 (20,6%)
Penicilinas	6 (17,6%)
Fluorquinolonas	4 (11,8%)
Pipetazo	3 (8,8%)
Cotrimoxazol	2 (5,9%)
Tetraciclina	2 (5,9%)
Fosfomicina	1 (2,9%)
Amicacina	1 (2,9%)
Antibioterapia concomitante ou posterior ao regime de pulsos, N (%)	
Fosfomicina	2 (15,4%)
Tetraciclina	1 (7,7%)
Pipetazo	1 (7,7%)
Carbapenemos	1 (7,7%)

Quanto aos fatores de risco associados à recorrência da ICD, na amostra estudada, verificou-se um número elevado de comorbilidades por utente, com a maioria dos doentes (nove utentes, 75,0%) com pelo menos quatro patologias concomitantes. Verificou-se ainda que em 92,3% (12 casos) foram realizados antimicrobianos nos três meses que precederam o episódio que motivou a utilização de pulsos de vancomicina, com um valor médio de utilização de 3,8 \pm 2,0 antimicrobianos, com o predomínio de cefalosporinas, carbapenemos e penicilinas.

Constatou-se também que 61,5% (oito casos) dos utentes da amostra em estudo utilizaram inibidores da bomba de protões e/ou antiácidos, 46,2% (seis casos) tinham doença renal crónica (DRC), e que 84,6% (onze casos) tiveram pelo menos um internamento hospitalar nos seis meses que precederam o episódio atual de ICD, dos quais seis casos (46,2%) foram internamentos prolongados, superiores a quatro semanas.

Dada a importância do impacto que a utilização de antibioterapia concomitante, ou após a terapêutica para ICD, tem em futuras recorrências, verificou-se que em quatro episódios (30,8%) foi realizada terapêutica concomitante, com um caso a ter feito dois antimicrobianos, sendo que os restantes utilizaram somente um antimicrobiano.

De forma a ser avaliada a resposta à terapêutica com regime de pulsos de vancomicina realizados, foram também recolhidos os dados correspondentes à recorrência após a terapêutica na amostra em estudo, que se encontram representados na tabela 7.

Tabela 7 – Caracterização da recorrência, segundo a sua ocorrência após o fim da terapêutica, número de episódios prévios de infeção por *Clostridioides difficile*, regime utilizado e a mortalidade, na amostra que realizou regime de pulsos de vancomicina para o tratamento da ICD, no CHULN, entre 2017 e 2018. ICD - infeção por *Clostridioides difficile*.

Variável	Resultado
Recorrência após terapêutica, N (%)	
< 4 semanas	3 (23,1%)
4-8 semanas	0 (0,0%)
>8 semanas	0 (0,0%)
Recorrência por episódios prévios de ICD, N (%)	
Primeiro episódio	0 (0,0%)
Primeira recorrência	1 (25,0%)
Segunda recorrência	0 (0,0%)
Terceira recorrência	2 (100,0%)
Quarta recorrência	0 (0,0%)
Recorrência por regime, N (%)	
<i>Tapered e pulsed</i>	2 (28,6%)
<i>Pulsed</i>	1 (16,7%)
Mortalidade, N (%)	
Por ICD	1 (8,3%)
Outras causas	8 (66,7%)
Vivo	3 (25,0%)

Após a realização do regime com pulsos de vancomicina, verificou-se a recorrência média de 23,1% (três dos casos), todos no período de quatro semanas imediatamente a seguir à última toma, embora dois destes episódios correspondam ao mesmo indivíduo.

Na avaliação da recorrência por regime terapêutico verificou-se que dois casos ocorreram na terapêutica com regime *tapered* e *pulsed*, correspondendo a uma taxa de recorrência de 28,6% e a um caso na terapêutica com regime *pulsed*, com uma taxa de recorrência de 16,6%.

Quando comparado com o número de episódios prévios de ICD, verifica-se que as recorrências, após a terapêutica com pulsos de vancomicina, ocorreram num caso de primeira recorrência, e em ambos os casos de terceira recorrência, aos quais correspondem uma taxa de recorrência de 25,0% e 100,0%, respetivamente.

Em relação à mortalidade, nove dos doentes (75,0%) tinha falecido à data da colheita dos dados. Este grupo inclui os dois doentes com recidiva após vancomicina em pulsos, um deles com o óbito atribuível à infeção por *Clostridioides difficile*, por nova recorrência (o doente que fez dois cursos de terapêutica com pulsos de vancomicina), e outro por causa não relacionada. Os restantes óbitos também não foram por causas relacionadas com ICD. Os três doentes que não faleceram não apresentaram outro episódio de recorrência após o esquema de vancomicina em pulsos.

Discussão e conclusões

Existem poucos dados epidemiológicos divulgados sobre a incidência de ICD em Portugal. Um estudo realizado no CHULN entre os anos 2000-2007 mostrou um aumento da incidência desde o início do século XXI, com passagens de valores médios de 3,71/10 000 para 15,41/10 000 no ano de 2007. ^[21]

Outro estudo realizado no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) apresentou números superiores, com uma incidência anual de 36,2/10 000 para 2014 e 46,6/10 000 para 2015. ^[23]

Considerando que o número de internamentos no CHULN durante o período do estudo foi de 79 675 (40 115 em 2017 e 39 560 em 2018), podemos, de forma um pouco abusiva, calcular “taxas de incidência” considerando somente o diagnóstico de ICD com base nos resultados laboratoriais. Assim, incluindo somente os resultados com toxinas positivas, teríamos uma incidência média inferior às dos trabalhos referidos acima, sendo de 18,2 casos por 10 000 internamentos, verificando-se também uma redução da incidência de 2017 para 2018, diminuindo de 22,2 para 15,2 casos por 10 000 internamentos.

No entanto é possível que o número real de ICD corresponda a um valor superior aos encontrados neste trabalho, tendo em conta que a pesquisa de TcdA e TcdB por imunoensaio enzimático (TCD) apresenta uma baixa sensibilidade, podendo subvalorizar o número real de ICD. Outros testes como a pesquisa do gene da TcdB por PCR (NAAT) apresentam a desvantagem de não conseguir diferenciar entre portador assintomático e ICD ativa. Então, é provável que a verdadeira incidência se encontre no intervalo entre os resultados com diagnóstico laboratorial positivo e o diagnóstico laboratorial positivo + provável, que foram neste estudo de 18,2 e 31,1 casos por 10 000 internamentos, respetivamente. ^[21,23]

Foram pesquisados todos os casos de uso de pulsos de vancomicina de janeiro de 2017 a dezembro de 2018 para o tratamento de ICD, sendo encontrados nesse período 13 casos. Foram aceites duas terapêuticas possíveis, o uso em formas de pulsos (regime *pulsed*), a que corresponderam seis casos, e com um desmame progressivo inicial, após o qual seriam realizados dos pulsos de vancomicina (regime *tapered* e *pulsed*), com sete

casos identificados. Dos 13 casos encontrados verificou-se a presença de um indivíduo que realizou ambas as terapêuticas com pulsos de vancomicina.

Os 12 indivíduos encontrados apresentavam uma mediana de idades avançada (83 anos) com um único indivíduo a apresentar uma idade inferior a 65 anos (41 anos). Identificaram-se também outros fatores de risco para recorrência na maioria dos indivíduos, com 92,3% (12 casos) a realizar antibioterapia nos três meses prévios, com a classe farmacológica mais utilizada as cefalosporinas (8 casos), seguido carbapenemos (7 casos), penicilinas (6 casos) e fluoroquinolonas (4 casos), dos quais, à exceção dos carbapenemos, se encontram associados frequentemente com desenvolvimento de ICD. Refere-se também um elevado número de comorbidades, internamentos prévios e de utilização de supressão da acidez gástrica.

Relativamente ao episódio em que foi utilizado o regime de pulsos de vancomicina, em 4 casos correspondeu ao episódio inaugural, e nos restantes casos como terapêutica para a recorrência (1-4 episódios de recorrência) da ICD, sendo que em dois dos casos já tinha sido realizado terapêutica prévia com fidaxomicina.

Avaliando a evolução clínica destes casos é possível observar que 23,1% (3 dos casos) acabam por recorrer a curto prazo (< 4 semanas), após o fim da terapêutica com vancomicina, a que corresponde uma primeira recorrência e duas terceiras recorrências, e uma percentagem de 25,0% e 100,0% dos casos, respetivamente. No entanto é provável que os valores das percentagens de recorrência encontrados se encontrem enviesados dada a dimensão reduzida da amostra em estudo.

O uso de terapêutica antimicrobiana concomitante ou após o regime de pulsos de vancomicina ocorreu em quatro casos, associado a um dos casos de recorrência.

Com base nos dados obtidos neste estudo, verifica-se que a taxa de recorrência com a utilização de ambos os regimes de pulsos de vancomicina foi de 23,1%, sendo inferior para o regime *pulsed*, a apresentar valores de 16,7% e superior para o regime *tapered* e *pulsed* com recorrência em 28,6%.

A taxa de mortalidade da amostra analisada foi de 75,0% (9 doentes em 12 incluídos), muito diferente da encontrada em outros trabalhos, e tendo somente um caso no qual o óbito foi atribuído diretamente a ICD (8,3%).^[30] Esta taxa de mortalidade suporta a hipótese de esta ser uma amostra enviesada, constituída por doentes com muitas comorbilidades, idade avançada e elevada probabilidade de insucesso clínico, independentemente dos episódios recorrente de ICD.

No entanto, a utilização na prática clínica continua limitada pela fraca evidencia científica a que está associada, e tendo em conta a idade avançada que a maioria dos doentes que desenvolvem ICD apresenta, a escolha de vancomicina, especialmente no regime de *tapered* e *pulsed*, recomendado nas orientações da IDSA/SHEA, pode constituir um desafio para o doente.

Visto em Portugal apenas existir vancomicina sob forma de ampolas para administração endovenosa, o método de preparação para esta terapêutica envolve a dissolução do conteúdo da mesma em soro e a administração apenas de uma porção da solução obtida, quatro vezes por dia, ao longo das semanas seguintes, podendo constituir uma dificuldade acrescida em doentes mais idosos ou com menor suporte social, acrescentando ainda o facto de a solução apresentar um tempo de semivida de 48h, o que impossibilita a preparação prévia, em meio hospitalar, da medicação para o doente.

No entanto, apesar destas limitações, os resultados obtidos neste trabalho demonstram uma eficácia superior à relatada em estudos recentes que abordam a terapêutica com fidaxomicina, tanto em regime standard, como em regime de pulsos, com valores de recorrência descritos de 32,1% e 29,1% respetivamente, e superior ao regime standard de vancomicina, com taxas de recorrências de 34,3-41,0%.^[28,29]

Este trabalho apresenta como principal limitação a reduzida população estudada, apenas 13 casos, impossibilitando a extrapolação dos resultados obtidos para outras populações, sendo necessários mais estudos que abordem tanto os regimes de pulsos de vancomicina e a sua eficácia, como a comparação com as restantes opções terapêuticas existentes.

Bibliografia

- 1 - Nagy E. What do we know about the diagnostics, treatment and epidemiology of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in Europe? J Infect Chemother. 2018 Mar; 24(3): 164-170
- 2 - Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile Infection. 2015 Apr 16;372(16):1539-48.
- 3 - Chandrasekaran R, Lacy DB. The role of toxins in Clostridium difficile infection. FEMS Microbiol Rev. 2017 Nov 1;41(6):723-750
- 4 - Verheyen E, Dalapathi V, Arora S, et al. High 30-day readmission rates associated with Clostridium difficile infection. Am J Infect Control. 2019 Feb 15. pii: S0196-6553(19)30026-4
- 5 - Cataldo MA, Granata G, Petrosillo N. Clostridium difficile infection: new approaches to prevention, non-antimicrobial treatment, and stewardship. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017 Nov;15(11):1027-1040.
- 6 - Crobach MJT, Vernon JJ, Loo VG, et al. Understanding Clostridium difficile colonization. Clin Microbiol Rev. 2018 Mar 14;31(2).
- 7- Lawson PA, Rainey FA. Proposal to restrict the genus Clostridium Prazmowski to Clostridium butyricum and related Species. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology (2016), 66, 1009–1016
- 8- Gerding DN, Johnson S. (2019). Clostridium difficile Infection, Including Pseudomembranous Colitis. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. (pp. 557-561). New York: NY Mc Graw Hill.
- 9 - Eze P, Balsells E, Kyaw MH, et al. Risk factors for Clostridium difficile infections – an overview of the evidence base and challenges in data synthesis, J Glob Health. 2017 Jun;7(1):010417.
- 10- Förster B, Chung PK, Crobach MJT et al. Application of Antibody-Mediated Therapy for Treatment and Prevention of Clostridium difficile Infection. Front. Microbiol. 9:1382.

- 11- Crobach MJ, Planche T, Eckert C, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Aug;22 Suppl 4:S63-81
- 12- Ramsay I, Brown NM, Enoch DA. Recent Progress for the Effective Prevention and Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Infect Dis (Auckl)*. 2018 Mar 7;11:1178633718758023
- 13- Song JH, Kim YS. Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention. *Gut Liver*. 2019 Jan 15;13(1):16-24
- 14- Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015 Apr; 36(4):452-60.
- 15- Barra-Carrasco J, Paredes-Sabja D. *Clostridium difficile* spores: a major threat to the hospital environment. *Future Microbiol*. 2014;9(4):475-86.
- 16 - Yacyshyn B, Pathophysiology of *Clostridium difficile*–Associated Diarrhea. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2016 Sep; 12(9): 558–560.
- 17- Cruz MP. Fidaxomicin (Dificid), a Novel Oral Macrocyclic Antibacterial Agent For the Treatment of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea in Adults. *P T*. 2012 May; 37(5):278-81.
- 18- McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018 Mar 19;66(7):e1-e48.
- 19 - Karas JA, Enoch DA, Aliyu SH. A review of mortality due to *Clostridium difficile* infection. *J Infect*. 2010 Jul;61(1):1-8.
- 20- Alonso CD, Mahoney MV. Bezlotoxumab for the prevention of *Clostridium difficile* infection: a review of current evidence and safety profile. *Infect Drug Resist*. 2019; 12: 1–9.
- 21- Vieira AM. Diarreia Associada a *Clostridium difficile* num Hospital central. *GE Port J Gastreenterologia*. 2010:21-8.

- 22- Chapin RW, Lee T, McCoy C, et al. Bezlotoxumab: Could This be the Answer for Clostridium difficile Recurrence? Ann Pharmacother. 2017 Sep; 51(9):804-810.
- 23- Sintra S, Taveira F, Canha C, et al. Epidemiology of Clostridium difficile infection in Portugal: Experience at a tertiary care hospital. EurJ Intern Med. 2019 Feb;60:e11-e13
- 24- Figueroa Castro, Carlos & Munoz-Price, L. Silvia. (2019). Advances in Infection Control for Clostridioides (Formerly Clostridium) difficile Infection. Current Treatment Options in Infectious Diseases. 11. 10.1007/s40506-019-0179-y.
- 25- Humphries RM, Uslan DZ, Rubin Z. Performance of Clostridium difficile Toxin Enzyme Immunoassay and Nucleic Acid Amplification Tests Stratified by Patient Disease Severity. J Clin Microbiol. 2013 Mar;51(3):869-73.
- 26- Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. Am J Gastroenterol. 2013 Apr;108(4):478-98; quiz 499.
- 27 – Cassir N, Fahsi N, Durand G, et al. Emergence of Clostridium difficile tcdC variant 078 in Marseille, France. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, Springer Verlag, 2017, 36 (10), pp.1971-1974.
- 28 - Cornely OA, Vehreschild MJGT, Adomakoh N et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: EXTEND study subgroup analyses. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019 Jun;38(6):1187-1194
- 29- Mikamo H, Tateda K, Yanagihara K, et al. Efficacy and safety of fidaxomicin for the treatment of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in a randomized, double-blind, comparative Phase III study in Japan. J Infect Chemother. 2018 Sep;24(9):744-752.
- 30 - Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, et al. All-cause and disease-specific mortality in hospitalized patients with Clostridium difficile infection: a multicenter cohort study. Clin Infect Dis. 2013 Apr;56(8):1108-16.

- 31 - Shim JK, Johnson S, Samore MH, *et al.* Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet*. 1998 Feb 28;351(9103):633-6.
- 32- Ziakas PD, Zacharioudakis IM, Zervou FN, *et al.* Asymptomatic carriers of toxigenic *C. difficile* in long-term care facilities: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *PLoS One*. 2015 Feb 23;10(2):e0117195.